

Современные подходы к антибиотикотерапии ИНДП: место макролидов

Казалось бы, этиология внебольничной и госпитальной пневмонии достаточно хорошо изучена, а в распоряжении врачей – целый арсенал противомикробных препаратов. Тем не менее инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) продолжают уносить человеческие жизни. Одной из наиболее острых проблем, связанных с высокими уровнями смертности от респираторных инфекций, является все возрастающая микробная резистентность к современным антибиотикам (АБ). О том, как оптимизировать антибиотикотерапию (АБТ) негоспитальной пневмонии, нашему изданию рассказал доцент кафедры общей практики – семейной медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования, кандидат медицинских наук Геннадий Иванович Кочуев.



– ИНДП занимают одну из лидирующих позиций в структуре инфекционной патологии. Среди причин смерти их доля (ежегодно 3,2 млн летальных исходов) сопоставима с таковой ишемической болезни сердца и мозговых

инсультов (4,5 и 6,2 млн смертей в год соответственно); 58% случаев назначения АБ связаны с лечением ИНДП. В последние годы резко возросло число штаммов бактерий, резистентных к широко назначаемым АБ. При этом новых молекул АБ за последние несколько лет не появилось. Поэтому рациональное лечение инфекций подразумевает в том числе сохранение имеющихся в арсенале врача антибактериальных лекарственных средств.

Негоспитальная пневмония (НП) – это острое заболевание, которое возникло во внебольничных условиях и сопровождается симптомами ИНДП. Для НП характерны лихорадка, кашель, выделение мокроты (возможно гнойной), боль в груди и одышка, рентгенологические признаки очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы. Ежегодно наблюдается около 5,6 млн случаев НП, в 1,1 млн из них возникает необходимость в госпитализации. Смертность от НП в амбулаторных условиях составляет от 1 до 5%, среди пациентов, нуждающихся в госпитализации, – 12%. У больных, требующих лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), данный показатель может достигать 40%.

Наиболее частыми возбудителями НП являются *Streptococcus pneumoniae* (30-50%), *Haemophilus influenzae* (10-20%), *Chlamydia pneumoniae* (10-15%), *Mycoplasma pneumoniae* (10-15%), *Legionella pneumophila* (до 20%). При этом этиология НП во многом определяется клинической группой, к которой принадлежит пациент (табл.).

Даже при тщательном обследовании выявить возбудителя НП удастся не более чем в 2/3 случаев (с учетом атипичной флоры и вирусов). Это отчасти связано с тем, что у 20-30% пациентов с НП отсутствует продуктивный кашель и материал для микробиологического исследования. Но даже при наличии отделяемой мокроты нет способов, позволяющих достоверно отличить микроорганизм-«свидетель», комменсал орофарингеальной зоны, от микроба-«виновника» воспалительного процесса в легких. Кроме того, традиционное лабораторное исследование осуществляется в течение не менее 48-72 ч, для верификации атипичных возбудителей и вирусов требуется еще больше времени. В связи с этим подавляющее большинство пациентов с НП как в амбулаторных условиях, так и в стационаре получают эмпирическую АБТ.

Диагноз НП может быть установлен, если у пациента на фоне выявления на рентгенограмме инфильтрата в легочной ткани имеется не менее 2 клинических признаков из следующих:

- острое начало заболевания с температурой тела выше 38 °С;
- кашель с отделением мокроты;
- физические признаки уплотнения легочной ткани (притупление или тупой перкуторный звук, ослабленное или жесткое бронхиальное дыхание, фокус звонких мелкопузырчатых хрипов или крепитации);
- лейкоцитоз >10×10⁹/л или количество незрелых форм >10%.

Для НП, вызванных типичными возбудителями (пневмококк, гемолитический стрептококк, стафилококк, гемофильная палочка), характерны яркие физические данные и выраженные нарушения функции легких, фебрильная температура, гомогенные тени инфильтративного характера на рентгенограмме. Атипичные НП (возбудитель – микоплазма, легионелла, клебсиелла и т. д.) характеризуются выраженным интоксикационным синдромом, отсутствием повышения количества нейтрофилов в крови, неявным нарушением функции легких в начале заболевания.

Так, легионеллезная НП характерна для лиц, занятых на земляных работах,

проживающих у открытых водоемов, контактирующих с кондиционерами, увлажнителями воздуха, а также лиц, которые часто находятся в аэропортах. Патоген хорошо адаптирован к воде плавательных бассейнов, колонизирует системы водоснабжения, резиновые изделия. Для легионеллезной НП характерно острое начало с высокой лихорадкой и внелегочными проявлениями (диарея, миалгии, артралгии). Кашель, как правило, сухой, сопровождается плевральными болями, одышкой. При аускультации определяются влажные хрипы, крепитация, шум трения плевры. Рентгенологическая картина характеризуется инфильтрацией легочной ткани, быстрым прогрессированием и образованием обширных зон затемнения, нередко вовлечением плевры, абсцедированием. Помимо лейкоцитоза в общем анализе крови патогномичным признаком считают повышение СОЭ до 50-60 мм/ч.

Хламидийная НП чаще наблюдается в изолированных коллективах подростков, молодых людей, а также лиц, имеющих контакт с птицами. Заболевание характеризуется острым началом, высокой лихорадкой, выраженной интоксикацией при отсутствии катаральных явлений. Характерным признаком является скудная аускультативная картина в течение первых 72 ч с последующим появлением жесткого дыхания, сухих хрипов. На рентгенограмме у таких пациентов обнаруживают очаговые или сливные инфильтраты, реакцию плевры, поражение преимущественно интерстиция. В общем анализе крови – умеренный лейкоцитоз, выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

Микоплазменная НП наблюдается преимущественно у лиц молодого возраста, особенно в коллективах с тесными контактами (студенты, военнослужащие, работники рынка, жильцы общежитий). Заболевание отличается медленным началом и постепенным нарастанием симптомов в течение 7-10 дней. У пациентов может наблюдаться першение в горле, сухой изнурительный кашель, субфебрильная температура, которая на 3-4-й день повышается до 38-39 °С. При аускультации изменения в легких минимальны, дыхание ослабленное, жесткое. На рентгенограмме определяют характерную перибронхиальную, периваскулярную инфильтрацию, которая отличается медленным регрессом. Лейкоцитоз не характерен, СОЭ повышается до 30 мм/ч. Помимо привычной для врача клиники НП при микоплазменной инфекции возможны увеличение шейных лимфатических узлов, селезенки, кожные высыпания. Медленная санация бронхиального дерева приводит к синдрому гиперреактивности бронхов, который может сохраняться длительное время.

Следует учитывать факторы риска неблагоприятного исхода НП, к которым относятся:

- нарушение сознания;
- частота дыхания 30 и более уд./мин;
- артериальная гипотензия (систолическое давление ≤90 мм рт. ст., диастолическое давление ≤60 мм рт. ст.);
- азот мочевины >7 ммоль/л.

Пациенты с факторами риска подлежат обязательной госпитализации.

При назначении АБТ при НП следует учитывать, что АБ не действуют на вирусы, не предотвращают развитие бактериальных осложнений у пациентов с вирусными инфекциями, не угнетают иммунитет. Кроме того, их не следует менять каждые 6-7 дней. Для замены АБ должны быть веские причины: отсутствие клинического эффекта в течение 24-72 ч, развитие нежелательных осложнений и высокая потенциальная токсичность. У больных с тяжелой НП следует начинать лечение с наиболее эффективных препаратов. АБ не назначают вместе с антигистаминными

препаратами или нистатином. Нерациональное применение АБ – одна из главных причин развития и распространения антибиотикорезистентности.

На практике выбор АБ – непростая задача. Дифференцирование вирусных и бактериальных ИНДП зачастую вызывает сложности. Кроме того, рост устойчивости ключевых бактериальных возбудителей инфекций респираторного тракта и ЛОР-органов к традиционно используемым АБ ограничивает выбор. При этом ряд факторов со стороны пациента повышают риск неудачи АБТ, даже если стартовый АБ был выбран правильно. Так, наличие инвалидирующих сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, сердечная недостаточность, заболевания печени и почек и т. д.), предшествующая АБТ или осложненное течение НП могут значительно снизить эффективность лечения.

У взрослых для лечения НП в амбулаторных условиях применяют амоксициллин или макролид per os при условии, что пациент не принимал АБ в последние 3 мес. Для больных, получающих АБ в последние 3 мес, препаратами выбора являются амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, макролид или респираторный фторхинолон внутрь. Для лечения взрослых в условиях стационара в отделении общего профиля применяют β-лактамы в комбинации с макролидом парентерально или респираторные фторхинолоны парентерально.

Среди макролидов особого внимания заслуживает спирамицин (Роваміцин®). Спектр активности АБ Роваміцин® охватывает все ключевые респираторные патогены, включая атипичных возбудителей. Препарат проявляет слабую активность в отношении *H. influenzae*, однако высокоэффективен в лечении инфекций, вызванных *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*.

Известно, что основным механизмом развития микробной резистентности к макролидам является эффлюкс – активное выведение АБ из микробной клетки (чаще всего встречающегося у штаммов *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*). В отличие от 14- и 15-членных макролидов (кларитромицина, азитромицина) 16-членный макролид Роваміцин® ввиду особенностей строения молекулы не подвержен эффлюксу. Поэтому по сравнению с другими макролидами резистентность к нему минимальна: Роваміцин® активен в отношении 75% штаммов *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*, резистентных к 14- и 15-членным макролидам.

Еще одним преимуществом препарата Роваміцин® является его уникальный механизм действия. В отличие от 14-членных макролидов (эритромицина, кларитромицина) Роваміцин® способен соединяться не с одним, а с тремя (I-III) доменами 50S-субъединицы микробной рибосомы. Более длительное связывание с микробной рибосомой обеспечивает более длительный антимикробный эффект. Уровни спирамицина внутри клеток превышают сывороточные концентрации в 20-30 раз, препарат хорошо накапливается в тканях верхних (миндалины, аденоиды, синусы) и нижних дыхательных путей (легочная ткань, бронхиальный секрет, мокрота). Роваміцин® не обладает прокинетической активностью, не взаимодействует с цитохромом P450 и не влияет на метаболизм других препаратов. Важно, что Роваміцин® не обладает перекрестной резистентностью с β-лактамами.

Учитывая многочисленные преимущества, Роваміцин® может быть рекомендован для амбулаторного лечения ИНДП у взрослых. Рекомендательная доза составляет 3 млн МЕ 2 р/сут внутрь.

Подготовила Мария Маковецкая

Таблица. Группы пациентов с НП и вероятные возбудители

Группа	Характеристика пациентов	Вероятные возбудители
1	Нетяжелое течение пневмонии (возможность амбулаторного лечения) у лиц с отсутствием серьезных сопутствующих заболеваний, не принимающих в течение последних 3 мес системные АБ ≥2 дней	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>
2	Нетяжелое течение пневмонии (возможность амбулаторного лечения) у лиц с серьезными сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими в течение последних 3 мес системные АБ ≥2 дней	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>
3	Среднетяжелое течение заболевания (нуждающихся в госпитализации в терапевтическое или пульмонологическое отделение по медицинским показаниям)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>
4	Тяжелое течение заболевания (необходимость госпитализации в ОРИТ)	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>